

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation⁶:

C07D 211/22, A61K 31/445

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/22583

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

26. Juni 1997 (26.06.97)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/05626

(22) Internationales Anmeldedatum: 14. December 1996
(14.12.96)(30) Prioritätsdaten:
195 47 622.0 20. December 1995 (20.12.95) DE(71)(72) Anmelder und Erfinder: PEIN, Eckhart [DE/DE]; Sohn-
reystasse 16, D-37154 Northeim (DE). RITTER, Hel-
mut [DE/DE]; Rotdomweg 37, D-42111 Wuppertal (DE).
LAVEN, Reinhard [DE/DE]; Lindenstrasse 10, D-38259
Salzgitter (DE).(74) Anwalt: HRABAL, Ulrich; Türk Gille Hrabal Leifert, Bruckn-
erstrasse 20, D-40593 Düsseldorf (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB,
GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT,
UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD,
SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI
Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

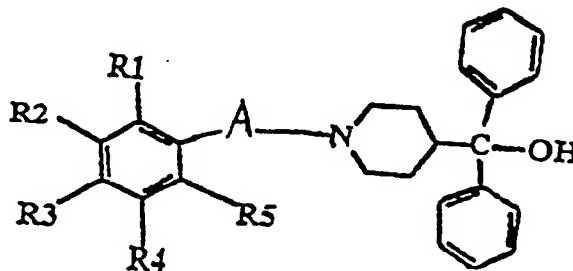
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.(54) Title: NOVEL 1-PHENYLALKYL/ALKYLENE-4-(ALPHA.-HYDROXYDIPHENYLMETHYL)-PIPERIDINE DERIVATIVES
AND THEIR USE AS SEROTONIN ANTAGONISTS(54) Bezeichnung: NEUE 1-PHENYLALKYL/ALKYLEN-4-(ALPHA.-HYDROXYDIPHENYLMETHYL)-PIPERIDIN DERIVATE
UND IHRE VERWENDUNG ALS SEROTONIN ANTAGONISTEN

(57) Abstract

Disclosed are
1-phenylalkylene-
4-(azacyclohexyl)-
diphenylmethanol derivatives
or phenylethenyl-
4-(azacyclohexyl)-
diphenylmethanol derivatives
of general formula (I) in
which: R₁, R₂, R₃, R₄, R₅
can be identical or different
and stand for hydrogen,
C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-cycloalkyl,
C₁-C₄-hydroxyalkyl,
C₁-C₄-alkoxy, hydroxy,
-COOH optionally present in



(I)

the form of a physiologically acceptable salt, -COOR₆, COR₇ or -CONXY; A stands for -(CH₂)_n or -C₂H₂-; R₆ stands for C₁-C₄-alkyl;
R₇ stands for a heterocyclic group derived from piperidine, morpholine or pyrrolidine; X and Y, which are identical or different, stand
for hydrogen or C₁-C₆-alkyl; and n is a whole number 1 or 2. Also disclosed is the use of said derivatives and their salts as serotonin
antagonists or in the treatment of disorders in which serotonin acts as a mediator, or for producing medicaments that act as serotonin
antagonists or medicaments suitable for use in the treatment of disorders in which serotonin acts as a mediator.

(57) Zusammenfassung

Verwendung von 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivaten oder Phenylethenyl-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivaten der allgemeinen Formel (I), in der R1, R2, R3, R4 und R5, die gleich oder verschieden sind, für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, die Gruppe -COOH, die in Form eines physiologisch verträglichen Salzes vorliegen kann, -COOR₆, COR₇, oder -CONXY stehen, A für die Gruppe -(CH₂)_n oder -C₂H₂- steht, R₆ C₁-C₄-Alkyl bedeutet, R₇ für einen von Piperidin, Morpholin oder Pyrrolidin abgeleiteten heterocyclischen Rest steht, X und Y, die gleich oder verschieden sind, für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, und n eine ganze Zahl von 1 oder 2 bedeutet, sowie von deren Salzen, als Serotonin-Antagonisten, bzw. bei der Behandlung von Krankheitszuständen, bei denen Serotonin als Mediator wirkt, sowie zur Herstellung von Arzneimitteln, die als Serotonin-Antagonisten wirken, bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheitszuständen, bei denen Serotonin als Mediator wirkt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

5

NEUE 1-PHENYLALKYL/ALKYLEN-4-(.ALPHA.-HYDROXYDIPHENYLMETHYL)-PIPERIDIN
DERIVATIVE UND IHRE VERWENDUNG ALS SEROTONIN ANTAGONISTEN.

10

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von 1-Phenylalkylen-4-
(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol-Derivaten oder Phenylethenyl-4-
15 (azacaclohexyl)-diphenylmethanol-Derivaten als Serotonin-Antagonisten.
Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bilden neue 1-Phenylalkylen-4-
(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol-Derivate und neue Phenylethenyl-4-
(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate.

20 Es ist bekannt, daß 4-Diphenyl-methyl-azacyclohexyl-Derivate sehr
unterschiedliche pharmakodynamische Wirkungen entfalten. Die
pharmakodynamischen Wirkungen umfassen spasmolytische und
antisekretorische Effekte (US 3 014 037, US 3 068 237). Weiterhin ist
bekannt, daß 4-Diphenyl-methyl-azacyclohexyl-Derivate als
25 Antihistaminika verwendbar sind (DE 25 06 700 A1, DE 23 03 305 A1, DE
23 03 306 A1, DE 25 03 362 A1, DE 30 07 498 A1, DE 39 17 241 C2).

Aus EP-A-0 399 547 sind 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-
diphenylmethanol-derivate bekannt, die der Formel (I) entsprechen mit
30 der Ausnahme, daß die Reste R1 - R5 für Wasserstoff und mindestens
einer davon für lineare oder verzweigte Alkylreste mit 1 - 4
Kohlenstoffatomen, C₁-C₃-Alkoxy- oder Hydroxy-Reste stehen und daß A
für CH₂ steht. Ferner ist in diesem Dokument die Verwendung der
genannten Derivate als Antihistaminika offenbart.

35

EP-A-0 208 235 offenbart 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-
phenylmethanol-derivate, die selektive und potente Inhibitoren der
Serotoninbindung an 5-HT₂-darstellen sowie deren Wirkung auf
verschiedene Erkrankungen wie Anorexia nervosa, Angina, Raynaud's

ERSATZBLATT (REGEL 26)

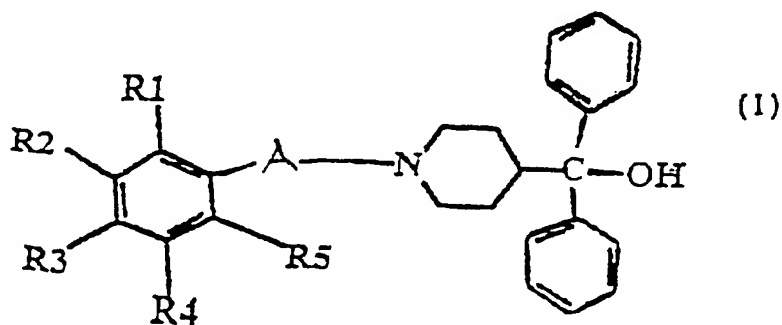
Phänomen, Koronarvasospasmen, Migräne sowie ihre topische anästhetische Aktivität, ihren analgetischen Effekt und die anti-fibrillatorische und anti-arrhythmische Wirkung.

J. Med. Chem. 1995, 38, 1196 - 1202 beschreibt Struktur-Affinitäts-Untersuchungen mit Ketanserin-Analoga in Hinblick auf die 5-HT₂-Sertonin-Rezeptor-Bindung.

Ferner wurde in Chem. Pharm. Bull. 35 4637-4641 (1987) offenbart, daß Piperidyl-4-(α,α -diphenyl-methanol)-Derivate und chemisch nahestehende Verbindungen eine cerebral gefäßerweiternde Wirkung durch musculotrop-spasmolytische Eigenschaften entfalten.

Es wurde nunmehr überraschenderweise gefunden, daß bestimmte 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol-Derivate sowie Phenylethenyl-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate eine serotonin-antagonistische Wirkung aufweisen.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivaten oder Phenylethenyl-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivaten der allgemeinen Formel



in der

R1, R2, R3, R4 und R5, die gleich oder verschieden sind, für

Wasserstoff, $C_1 - C_4$ -Alkyl, $C_3 - C_6$ -Cycloalkyl, $C_1 - C_4$ -Hydroxyalkyl, $C_1 - C_4$ -Alkoxy, Hydroxy, die Gruppe $-COOH$, die in Form eines physiologisch verträglichen Salzes vorliegen kann, $-COOR_6$, $-COR_7$, oder $-CONXY$ stehen,

5 A für die Gruppe $(CH_2)_n$ oder $-C_2H_2-$ steht,

R_6 $C_1 - C_4$ -Alkyl bedeutet,

R_7 für einen von Piperidin, Morpholin oder Pyrrolidin abgeleiteten heterocyclischen Rest steht,

X und Y, die gleich oder verschieden sind, für Wasserstoff oder

10 $C_1 - C_6$ -Alkyl stehen, und

n eine ganze Zahl von 1 oder 2 bedeutet,

sowie von deren Salzen,

als Serotonin-Antagonisten, bzw. bei der Behandlung von

Krankheitszuständen, bei denen Serotonin als Mediator wirkt, sowie zur

15 Herstellung von Arzneimitteln, die als Serotonin-Antagonisten wirken,

bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von

Krankheitszuständen, bei denen Serotonin als Mediator wirkt.

Die erfindungsgemäß verwendeten Derivate können beispielsweise zur

20 Behandlung von pressorischen oder dilatatorischen Gefäßwirkungen,

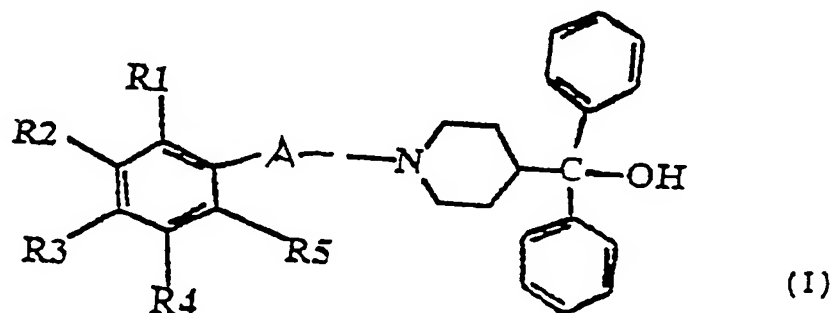
serotoninbedingten Spasmen, insbesondere Bronchialspasmen oder

Gefäßspasmen, sowie ischämischen Attacken verwendet werden.

Die Erfindung betrifft auch neue 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-

25 diphenyl-methanol-Derivate oder Phenylethenyl-4-(azacyclohexyl)-

diphenylmethanol-Derivate der allgemeinen Formel (I),



in der R1, R2, R3, R4 und R5, die gleich oder verschieden sind, für Wasserstoff oder die Gruppe -COOH, die in Form eines physiologisch verträglichen Salzes vorliegen kann, -COOR6 -COR7 oder -CONXY stehen, wobei mindestens ein Rest R1, R2, R3, R4 oder R5 von Wasserstoff verschieden ist,

A für die Gruppe $\{CH_2\}_n$ oder $-C_2H_2-$ steht,

R6 C₁ - C₄-Alkyl bedeutet,

R7 für einen von Piperidin, Morpholin oder Pyrrolidin abgeleiteten heterocyclischen Rest steht,

X und Y, die gleich oder verschieden sind, für Wasserstoff oder C₁ - C₆-Alkyl stehen, und

n die ganze Zahl von 1 oder 2 bedeutet.

In der vorstehenden allgemeinen Formel (I) sind R1, R2, R3, R4 und R5 beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl. Falls einer oder mehrere der Reste R1 bis R5 Carboxylgruppen sind, können diese in Form ihrer Salze vorliegen, insbesondere in Form von physiologisch verträglichen Salzen, beispielsweise mit Alkali- oder Erdalkaligeenionen, wie Lithium, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, aber auch beispielsweise Eisen, Ammonium. Beispiele für die veresterte Carboxylgruppe -COOR6 sind Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester. Stellen R1 bis R5 Hydroxyalkylgruppen dar, so sind dies beispielsweise Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylgruppen. C₃-C₆-Cycloalkyl weist bevorzugt 5 oder 6 C-Atome auf. Für den Alkoxyrest ist C₁ - C₃ Alkoxy bevorzugt.

Die von Piperidin, Morpholin oder Pyrrolidin abgeleiteten heterocyclischen Reste der Gruppe COR7 sind über das Stickstoffatom unter Bildung einer Amidbindung an die Carboxylgruppe gebunden. Die heterocyclischen Reste können übliche Substituenten tragen wie C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, CO₂H, CO₂R8, COR8, wobei R8 für C₁-C₆-Alkyl steht.

In der vorstehenden Formel (I) ist n bevorzugt 1.

Bei den neuen erfindungsgemäßen Derivaten stellt mindestens einer der Reste R1 bis R5 bevorzugt eine Carboxylgruppe, deren Salz oder Ester

dar. Besonders bevorzugt ist der Rest R3 eine Carboxylgruppe bzw. deren Salz oder Ester.

5 Bevorzugt sind höchstens zwei der Reste R1 bis R5 von Wasserstoff verschieden.

Falls A für die Gruppe $-C_2H_2-$ steht, so kann diese in cis- oder trans-Konfiguration vorliegen. Die trans-Konfiguration ist bevorzugt.

10 Die erfindungsgemäß verwendbaren Derivate können in Form von physiologisch verträglichen oder pharmazeutisch zulässigen Salzen, insbesondere von Säureadditionssalzen vorliegen. Die Salze können mit organischen und anorganischen Säuren gebildet werden, Beispiele sind
15 Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Carbonsäuren und Dicarbonsäuren. Beispiele für geeignete organische Säuren sind Essigsäure, Fettsäuren wie Stearinsäure, Laurinsäure, Ölsäure oder Palmitinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Cyclamensäure, Ascorbinsäure, Benzoessäure, 4-Hydroxybenzoessäure,
20 Zimtsäure, Salicylsäure, Mandelsäure; es sind auch Sulfonsäuren geeignet wie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure und Hydroxyethansulfonsäure. Die Salze können auf übliche Weise gebildet werden.

Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Verbindungen sind:

- 25 1. 1-(4-Methylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol
2. 1-(4-Methylphenyl)dimethyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol
3. 1-(4-Ethylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol
4. 1-(4-Isopropylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol
5. 1-(4-tert.-Butylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol
30 6. 1-(4-Propylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol
7. 1-(3-Methylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol
8. 1-(2-Methylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol
9. 1-(3-Ethylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol
10. 1-(2-Ethylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol
35 11. 1-(2-Propylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol
12. 1-(3-Propylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol
13. 1-(4-Methylphenyl)trimethylen-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol

14. 1-(2,4-Dimethylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl methanol
15. 1-(3,4-Dimethylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol
16. 4-(Azacyclohexyl-diphenylmethanol)-1-methyl-3'-benzoesäure
17. 4-(Azacyclohexyl-diphenylmethanol)-1-methyl-2'-benzoesäure
5 18. 4-(Azacyclohexyl-diphenylmethanol)-1-methyl-4'-benzoesäure
19. 4-(Azacyclohexyl-diphenylmethanol)-1-methyl-4'-benzoesäure-
ethylester
20. 4-(Azacyclohexyl-diphenylmethanol)-1-methyl-4'-benzoesäure-
methylester
10 21. 4-(Azacyclohexyl-diphenylmethanol)-1-methyl-4'-benzoesäure-
Natriumsalz
22. 4-(Azacyclohexyl-diphenylmethanol)-1-methyl-4'-benzoesäure-
Kaliumsalz
23. 4-(Azacyclohexyl-diphenylmethanol)-1-[ethenyl-2-(4'-benzoesäure)]
15 Der Nachweis der überraschenden und unerwarteten besonderen Wirkung der
genannten 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate
und Phenylethenyl-(4-azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate ergibt
sich aus der pharmakologischen Wirkung der beschriebenen Verbindungen
im Vergleich gegenüber dem Dimethylethylphenyl-4-
20 (hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidin-butanol), INN: Terfenadin.

Beispielhaft für die Wirkungsweise der aufgezeigten Substanzgruppe ist
die Wirkung des 1-(4-Methylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-
methanols sowie der 4-(Azacyclohexyl-diphenylmethanol)-1-methyl-4'-
25 benzoesäure. Die Experimente wurden an männlichen NMRI-Mäusen mit einem
Körpergewicht von 30 - 35 g durchgeführt.

Durch intradermale Injektion von 0,1 mg Serotonin wird die
Kapillarpermeabilität erhöht und dadurch die Freisetzung eines
intravenös injizierten Farbstoffes bewirkt. Als Maß der serotonin-
30 antagonistischen Aktivität wird die Hemmung der photometrisch
bestimmten Farbstoffkonzentration eines bestimmten Hautareals gegenüber
einer verabreichten Kochsalz- sowie Terfenadin-Lösung gemessen. In
Fig. 1 ist die Beeinflussung der durch intradermale Injektion von 0,1
µg Serotonin erzeugten Kapillarschädigung dargestellt.

35 Die Fig. 1 stellt den Farbaustritt in durch 0,1 µg Serotonin
induzierten Quaddeln 30 Minuten nach p.o.-Behandlung mit 1. NaCl, 2.

Cyproheptadin, 3. Terfenadin 3 mg/kg, 4. + 5. 1-(4-Methylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol 3 mg/kg bzw. 6 mg/kg, 6. 4-(Azacyclohexyl)-diphenylmethanol)-1-methyl-4'-benzoesäure 6 mg/kg, dar. Die Werte sind als Mittelwerte \pm s.e.m. angegeben.

5

Es zeigte sich überraschend und unerwartet eine ausgeprägte serotonin-antagonistische Wirkung der 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate im Vergleich zu dem Piperidinoalkohol-Derivat Terfenadin.

10

Die serotonin-antagonistische Wirkung der aufgezeigten 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)diphenylmethanol-Derivate war besonders überraschend, da für das strukturverwandte Terfenadin in der Literatur ein Serotoninantagonismus verneint wird (Cheng, H. C. Woodward, J. K.: Arznm. Forsch. 32, 1160-1166, 1982).

15

Da Serotonin als biogenes Amin ein entscheidender Mediator anaphylaktischer Reaktionen vom Sofort-Typ (Typ 1) ist, wurde am Modell des durch Serotonin induzierten Bronchialspasmus am Meerschweinchen untersucht, welche Wirkungen die beschriebenen 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate auf die Spasmus in-vivo zeigen.

20

Methodisch wurde durch Erfassung des Atemwiderstandes als Maß für einen Bronchialspasmus bei konstantem Atemvolumen über den Beatmungsdruck die Wirkung der untersuchten Substanzen erfaßt. An narkotisierten Meerschweinchen wurde ein entsprechender Bronchialspasmus durch intracheale Applikation von Serotonin ausgelöst und registriert. Nach zwei Kontraktionsreizen (Referenzwerte) erfolgte beispielhaft für die serotonin-antagonistische Aktivität der erfindungsgemäß verwendeten 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol-Derivate, die p.o. Gabe von 4-(Azacyclohexyl)-diphenylmethanol)-1-methyl-4'-benzoesäure sowie von 1-(4-Methylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenyl-methanol im Vergleich zu Terfenadin in den Dosierungen von 6 mg/kg Körpergewicht. Anschließend wurden bis zu 5 h weitere Spasmen provoziert und deren Ausmaß auf die Wirkung der Referenzlösung bezogen. Die serotonin-antagonistische Wirkung der genannten 1-Phenylalkylen-4-

25

30

35

(azacyclohexyl)diphenylmethanol-Derivate trat rasch ein und hatte nach 100 min. das Maximum, d.h. eine völlige Blockade des Spasmus erreicht (Fig. 2). Terfenadin zeigte demgegenüber keinerlei Serotonin-antagonistische Aktivität im Vergleich zur Negativkontrolle.

5 In der Fig. 2 wird das relative Ausmaß des Bronchialspasmus am Meerschweinchen in Abhängigkeit von der Zeit nach p.o.-Behandlung mit NaCl (●), 6 mg/kg, Terfenadin (■), 6 mg/kg 1-(4-Methylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol (▲), 6 mg/kg 4-(Azacyclohexyl)-
10 diphenylmethanol)1-methyl-4'-benzoesäure (x) angegeben; es sind die Mittelwerte \pm s.e.m. dargestellt.

15 Die dargestellte serotonin-antagonistische Wirksamkeit der 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate zeigt sich weiterhin in typischer Weise sowohl am isolierten Gefäßpräparat der A. carotis externa als auch am isolierten Herzkrankzgefäß des Meerschweinchens, d.h. entsprechende durch Serotonin induzierte Spasmen konnten dosisabhängig vollständig inhibiert werden.

20 Die überraschende Serotonin-antagonistische Wirksamkeit der aufgezeigten 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate ist um so bemerkenswerter, als die genannten Substanzen praktisch keine strukturelle Verwandtschaft zu den bisher bekannten
25 Serotoninantagonisten wie Methysergid, Ondansetron oder Cyproheptadin aufweisen.

30 Die neu entdeckte und unerwartete Wirkqualität der aufgezeigten Substanzklasse bedeutet die Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung von Krankheitszuständen, bei denen Serotonin als wesentlicher Mediator von Bedeutung ist. Zu nennen ist die Hemmung der Serotonin-Wirkung bei anaphylaktischen Reaktionen vom Sofort-Typ (Typ 1) nach Coombs und Gell, bei der es zu einer massiven Freisetzung von Serotonin aus Mastzellen kommt; die Behandlung von peripheren und
35 zentralen serotoninbedingten Gefäßspasmen verbunden mit transitorischen ischämischen Attacken sowohl cerebraler als auch kardialer Lokalisation.

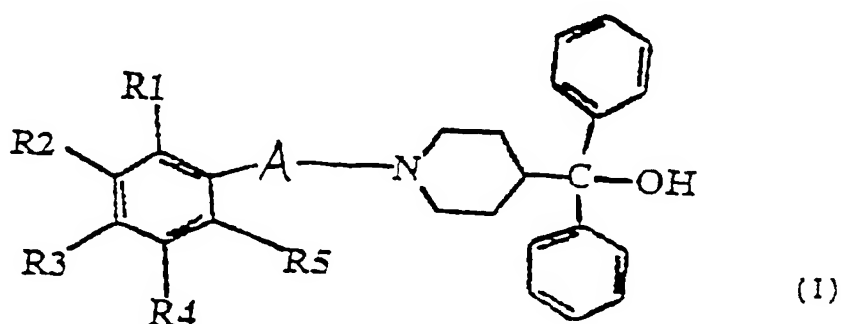
Der Anwendungsbereich der beanspruchten Derivate als Serotonin-Antagonisten erstreckt sich sowohl auf den human- als auch den gesamten veterinärmedizinischen Bereich.

5 Die experimentellen pharmakologischen Ergebnisse zeigen, daß die 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate und Phenylethenyl-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate wirksame Serotonin-Antagonisten darstellen, die eine Therapie von Krankheitszuständen ermöglichen, deren Behandlung bis heute nicht befriedigend ist.

Die erfindungsgemäß verwendbaren 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate und Phenylethenyl-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate können beispielsweise oral, parenteral, z.B. intravenös, subcutan, intramuskulär, intranasal, intratracheal, intraocular oder rektal appliziert sowie in Nebel- oder Pulverform verabreicht werden. Die Dosen der applizierten Substanz hängen von der Art der Anwendung und der individuellen Empfindlichkeit des zu Therapierenden ab. Der Dosisbereich erstreckt sich beispielsweise von 0,05 - 10 mg/kg/Tag zur Erzielung der gewünschten Wirkung.

Patentansprüche:

1. Verwendung von 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivaten oder Phenylethenyl-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivaten der allgemeinen Formel



in der

R1, R2, R3, R4 und R5, die gleich oder verschieden sind, für Wasserstoff, C₁ - C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁ - C₄-Hydroxyalkyl, C₁ - C₄-Alkoxy, Hydroxy, die Gruppe -COOH, die in Form eines physiologisch verträglichen Salzes vorliegen kann, -COOR₆, -COR₇, oder -CONXY stehen,

A für die Gruppe -(CH₂)_n oder -C₂H₂- steht,

R₆ C₁ - C₄-Alkyl bedeutet,

R₇ für einen von Piperidin, Morpholin oder Pyrrolidin abgeleiteten heterocyclischen Rest steht,

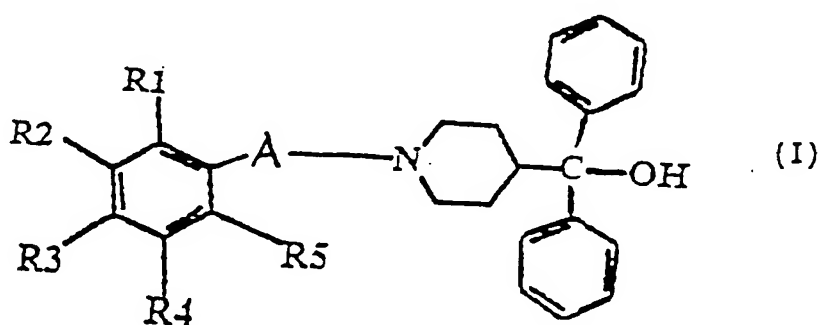
X und Y, die gleich oder verschieden sind, für Wasserstoff oder C₁ - C₄-Alkyl stehen, und

n eine ganze Zahl von 1 oder 2 bedeutet,

sowie von deren Salzen,

als Serotonin-Antagonisten, bzw. bei der Behandlung von Krankheitszuständen, bei denen Serotonin als Mediator wirkt, sowie zur Herstellung von Arzneimitteln, die als Serotonin-Antagonisten wirken, bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheitszuständen, bei denen Serotonin als Mediator wirkt.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei höchstens zwei der Reste R1, R2, R3, R4 und R5 von Wasserstoff verschieden sind.
3. Verwendung nach Anspruch 1 und 2 zur Behandlung von, bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von serotoninbedingten pressorischen sowie dilatatorischen Gefäßwirkungen.
4. Verwendung nach Anspruch 1 und 2 zur Behandlung von, bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von serotoninbedingten Bronchialspasmen.
5. Verwendung nach Anspruch 1 und 2 zur Behandlung von, bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von serotoninbedingten Gefäßspasmen.
6. Verwendung nach Anspruch 1 und 2 zur Behandlung von, bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von serotoninbedingten ischämischen Attacken.
7. 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate oder Phenylethenyl-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol-Derivate der allgemeinen Formel



in der

R1, R2, R3, R4 und R5, die gleich oder verschieden sind, für Wasserstoff oder die Gruppe -COOH, die in Form eines physiologisch verträglichen Salzes vorliegen kann, -COOR6, -COR7 oder -CONXY stehen, wobei mindestens ein Rest R1, R2, R3, R4 oder R5 von

Wasserstoff verschieden ist,

A für die Gruppe $\{-CH_2\}_n$ oder $-C_2H_2-$ steht

R6 $C_1 - C_4$ -Alkyl bedeutet,

R7 für einen von Piperidin, Morpholin oder Pyrrolidin abgeleiteten heterocyclischen Rest steht,

X und Y, die gleich oder verschieden sind, für Wasserstoff oder $C_1 - C_6$ -Alkyl stehen, und

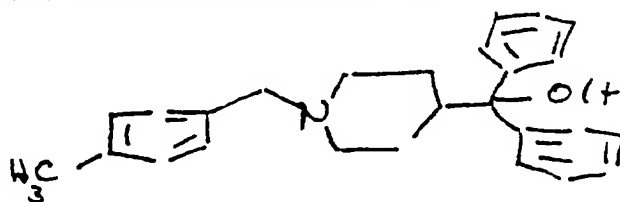
n die ganze Zahl von 1 oder 2 bedeutet,
sowie deren Salze.

8. Derivate nach Anspruch 7, wobei höchstens zwei der Reste R1, R2, R3, R4 oder R5 von Wasserstoff verschieden sind.

9. Derivate nach Anspruch 7, worin vier der Reste R1, R2, R3, R4 und R5 Wasserstoff bedeuten, sowie deren Salze.

10. Derivate nach Anspruch 7, worin R1, R2, R4 und R5 Wasserstoff und R3 $-COOH$, ein physiologisch verträgliches Salz davon, $-COOR_6$, $-COOR_7$ oder $-CONXY$ bedeutet, worin X, Y, R6 und R7 wie in Anspruch 7 definiert sind, sowie deren Salze.

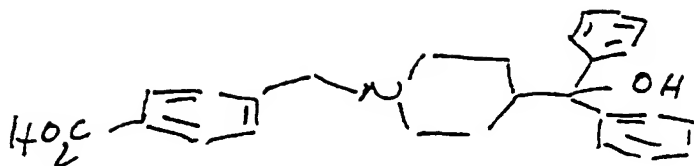
11. Verwendung nach Ansprüchen 1 bis 6, wobei das 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanolderivat



(1-(4-Methylphenyl)methyl-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanol) ist.

12. Verwendung oder Derivat nach Ansprüchen 1 bis 6 bzw. 7 bis 10, wobei das 1-Phenylalkylen-4-(azacyclohexyl)-diphenylmethanolderivat

13



5

((4-Azacyclohexyl-diphenylmethanol)-1-methyl-4'-benzoic acid) ist.

ERSATZBLATT (REGEL 26)

1/1

Fig. 1

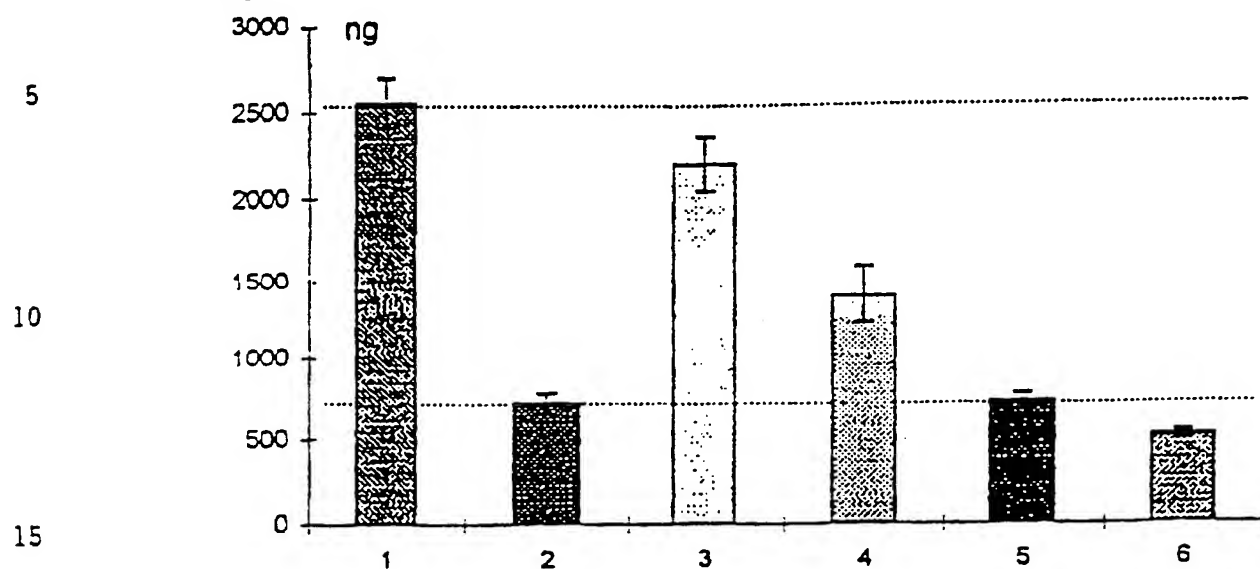
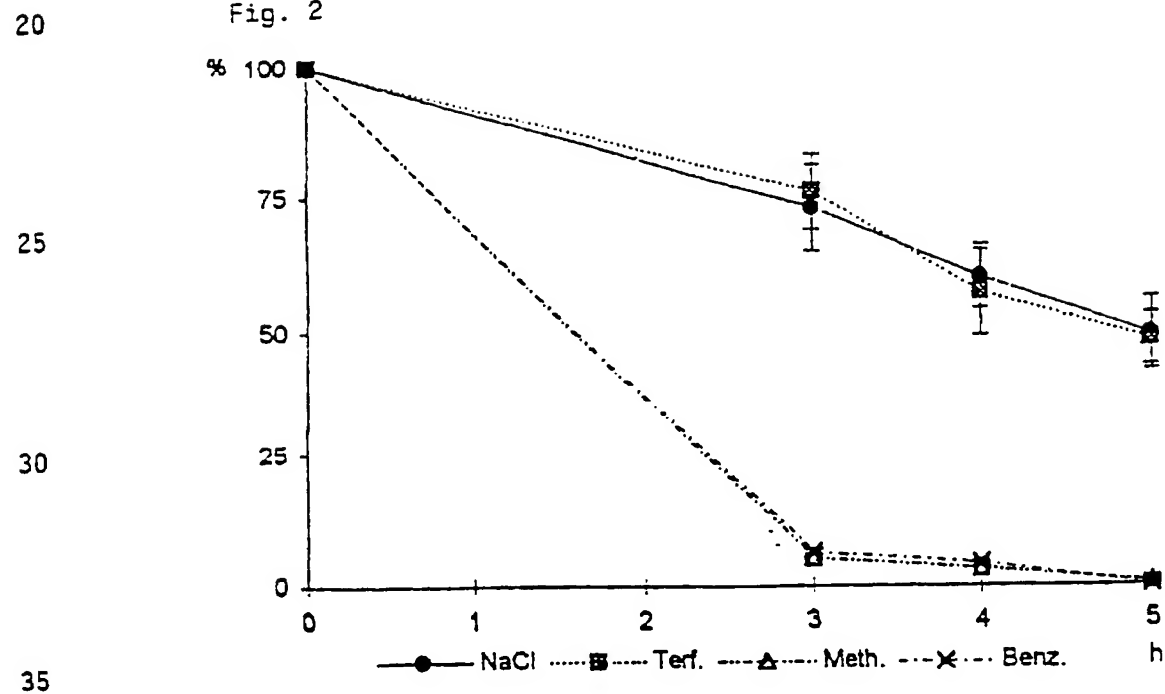


Fig. 2



ERSATZBLATT (REGEL 26)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

P 96/05626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D211/22 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	US 5 569 664 A (SILVERMAN, IAN R. ET AL) 29 October 1996 RN 183993-15-9, 4-Piperidinemethanol, .alpha.,.alpha.-diphenyl-1-[(4-propoxyphe nyl)methyl]- ---	1-12
A	EP 0 208 235 A (MERRELL DOW) 14 January 1987 cited in the application see the whole document ---	1-12
A	EP 0 399 547 A (SCHAPER UND BRUEMMER G.M.B.H. UND CO. K.-G., FED. REP. GER.) 28 November 1990 cited in the application see the whole document ---	1-12
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 April 1997

Date of mailing of the international search report

16.04.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kissler, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 96/05626

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHEM. PHARM. BULL. (1987), 35(11), 4637-41 CODEN: CPBTAL;ISSN: 0009-2363, 1987, XP000647781 OHTAKA, HIROSHI ET AL: "Benzylpiperazine derivatives. VII. Studies on the role of the nitrogen atom in the cerebral vasodilating activity of 1-benzyl-4-diphenylmethylpiperazine derivatives" cited in the application see the whole document ---</p>	1-12
A	<p>DE 28 00 919 A (UCB S. A., BELG.) 13 July 1978 cited in the application see page 28 - page 29 Formel VII, Seite 10 ---</p>	1-12
A	<p>GB 845 822 A (SEARLE & CO.) 24 August 1960 cited in the application see the whole document ---</p>	1-12
A	<p>US 3 068 237 A (K. J. RORIG) 11 December 1962 cited in the application see the whole document ---</p>	1-12
A	<p>US 3 014 037 A (K. J. ROHRIG) 19 December 1961 cited in the application see the whole document -----</p>	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

P 96/05626

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5569664 A	29-10-96	NONE	
EP 208235 A	14-01-87	AU 590582 B	09-11-89
		AU 5931886 A	08-01-87
		CA 1280421 A	19-02-91
		CN 1023895 B	02-03-94
		IE 58460 B	22-09-93
		JP 6055720 B	27-07-94
		JP 62005955 A	12-01-87
		US 4783471 A	08-11-88
		US 4912117 A	27-03-90
		US 5021428 A	04-06-91
		US 5169096 A	08-12-92
EP 0399547 A	28-11-90	DE 3917241 A	29-11-90
		CA 2017573 A	26-11-90
		HU 9400018 A	30-01-95
		JP 3115221 A	16-05-91
		US 5077301 A	31-12-91
DE 2800919 A	13-07-78	GB 1542823 A	28-03-79
		BE 862769 A	10-07-78
		BG 28574 A	15-05-80
		CA 1101426 A	19-05-81
		FR 2376846 A	04-08-78
		JP 1357480 C	13-01-87
		JP 53087367 A	01-08-78
		JP 61025031 B	13-06-86
		LU 78839 A	18-09-78
		NL 7800146 A	13-07-78
		SE 7800184 A	12-07-78
		SU 990761 A	23-01-83
GB 845822 A		NONE	
US 3068237 A	11-12-62	NONE	
US 3014037 A	19-12-61	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern des Aktenzeichen
PCT/EP 96/05626

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D211/22 A61K31/445

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	US 5 569 664 A (SILVERMAN, IAN R. ET AL) 29. Oktober 1996 RN 183993-15-9, 4-Piperidinmethanol, .alpha.,.alpha.-diphenyl-1-[(4-propoxyphenyl)methyl]-	1-12
A	--- EP 0 208 235 A (MERRELL DOW) 14. Januar 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1-12
A	--- EP 0 399 547 A (SCHAPER UND BRUEMMER G.M.B.H. UND CO. K.-G., FED. REP. GER.) 28. November 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument --- -/-	1-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angehen ist (wie ausgeführt)
 - * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- * "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- * "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Taugkeit beruhend betrachtet werden
- * "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- * "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. April 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16. 04. 97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kissler, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEM. PHARM. BULL. (1987), 35(11), 4637-41 CODEN: CPBTAL;ISSN: 0009-2363, 1987, XP000647781 OHTAKA, HIROSHI ET AL: "Benzylpiperazine derivatives. VII. Studies on the role of the nitrogen atom in the cerebral vasodilating activity of 1-benzyl-4-diphenylmethylpiperazine derivatives" in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-12
A	DE 28 00 919 A (UCB S. A., BELG.) 13.Juli 1978 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 28 - Seite 29 Formel VII, Seite 10 ---	1-12
A	GB 845 822 A (SEARLE & CO.) 24.August 1960 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-12
A	US 3 068 237 A (K. J. RORIG) 11.Dezember 1962 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-12
A	US 3 014 037 A (K. J. ROHRIG) 19.Dezember 1961 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05626

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5569664 A	29-10-96	KEINE	
EP 208235 A	14-01-87	AU 590582 B	09-11-89
		AU 5931886 A	08-01-87
		CA 1280421 A	19-02-91
		CN 1023895 B	02-03-94
		IE 58460 B	22-09-93
		JP 6055720 B	27-07-94
		JP 62005955 A	12-01-87
		US 4783471 A	08-11-88
		US 4912117 A	27-03-90
		US 5021428 A	04-06-91
		US 5169096 A	08-12-92
EP 0399547 A	28-11-90	DE 3917241 A	29-11-90
		CA 2017573 A	26-11-90
		HU 9400018 A	30-01-95
		JP 3115221 A	16-05-91
		US 5077301 A	31-12-91
DE 2800919 A	13-07-78	GB 1542823 A	28-03-79
		BE 862769 A	10-07-78
		BG 28574 A	15-05-80
		CA 1101426 A	19-05-81
		FR 2376846 A	04-08-78
		JP 1357480 C	13-01-87
		JP 53087367 A	01-08-78
		JP 61025031 B	13-06-86
		LU 78839 A	18-09-78
		NL 7800146 A	13-07-78
		SE 7800184 A	12-07-78
		SU 990761 A	23-01-83
GB 845822 A		KEINE	
US 3068237 A	11-12-62	KEINE	
US 3014037 A	19-12-61	KEINE	